

[Close](#)

Patent	JP2001055338A2 View Image
Patent Evaluation	Registered Patents only
Issued Title	February 27, 2001
Applicant	PHARMACOLOGICAL COMPOSITION COMPRISING YEAST CELL WALL FRACTION
Abstract	<p>KIRIN BREWERY CO LTD</p> <p>Problem to be solved. To provide the subject pharmacological composition which has effects for the prevention and symptom improvement of inflammatory intestinal diseases such as ulcerative colitis, coprostasis, allergic diseases such as atopic dermatitis, and so on, scarcely has side effects, is safe, has high dispersibility in water, and can easily be taken.</p> <p>Solution: This pharmacological composition contains as an active ingredient a yeast cell wall fraction which is the extraction residue of a yeast extract and has an excellent swelling property and excellent dispersibility in water. The yeast cell wall fraction is obtained by simple processes comprising treating yeast cells with an alkali and then washing the treated cells with water. The yeast cell wall fraction not only exhibits excellent effects for the prevention and symptom improvement of inflammatory intestinal diseases such as ulcerative colitis, coprostasis, allergic diseases such as atopic dermatitis, and so on, but also does not have characteristic foreign taste and smell due to autolysis and is suitable for intake.</p>
Inventor	SHIRASU YOSHIHARU NAKAMURA TOMOHIKO WAKABAYASHI HIDEYUKI
Appl. No.	1999229282 (8/13/1999)
IPC	A61K-035/72; A23L-001/28; A61P-017/00; A61P-037/08;
Family	Show Known Family Members. (4 patent(s))
Legal Status	Show Legal Status / Legal Status of Family Members

(10)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-55338

(P2001-55338A)

(43)公開日 平成13年2月27日(2001.2.27)

(51)IntCl' A 61 K 35/72
A 23 L 1/28
A 61 P 17/00
37/08

識別記号

F I
A 61 K 35/72
A 23 L 1/28
A 61 P 17/00
37/08

テレード(参考)
4 B 0 1 8
A 4 C 0 8 7
Z

審査請求有 薫求項の数14 O L (全 11 頁)

(21)出願番号 特願平11-229282

(22)出願日 平成11年8月13日(1999.8.13)

(71)出願人 000253503

麒麟麦酒株式会社
東京都中央区新川二丁目10番1号

(72)発明者 白須 由治

群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式
会社応用開発センター内

(72)発明者 中村 智彦

群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式
会社応用開発センター内

(74)代理人 100107984

弁理士 廣田 雅紀

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 酵母細胞壁画分からなる薬理用組成物

(55)【要約】

【課題】 滅瘧性大腸炎等の炎症性腸疾患、便秘、アトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患などの予防や症状改善効果のある、副作用が少なく安全な、水への分散性が高く、より摂取しやすい素材としての薬理用組成物を提供すること。

【解決手段】 酵母エキスの抽出液であり、水への分散性、膨潤性に優れる酵母細胞壁画分を有効成分とする。酵母細胞壁画分としては、酵母菌体をアルカリ処理後水洗浄するという簡単な操作により得られる酵母細胞壁画分が、より優れた滅瘧性大腸炎等の炎症性腸疾患、便秘、アトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患などの予防や症状改善効果を奏するばかりでなく、自己消化による特有の調味臭のない、摂取に適した酵母細胞壁画分となる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 酵母細胞壁画分を有効成分とすることを特徴とする薬理用組成物。

【請求項2】 酵母細胞壁画分を有効成分とする炎症性腸疾患の予防及び／又は症状改善剤であることを特徴とする請求項1記載の薬理用組成物。

【請求項3】 酵母細胞壁画分を有効成分とする炎症性腸疾患の予防及び／又は症状改善用の食品であることを特徴とする請求項1記載の薬理用組成物。

【請求項4】 炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎であることを特徴とする請求項2又は3記載の薬理用組成物。

【請求項5】 酵母細胞壁画分を有効成分とする便秘の予防及び／又は症状改善剤であることを特徴とする請求項1記載の薬理用組成物。

【請求項6】 酵母細胞壁画分を有効成分とする便秘の予防及び／又は症状改善用の食品であることを特徴とする請求項1記載の薬理用組成物。

【請求項7】 酵母細胞壁画分を有効成分とするアレルギー性疾患の予防及び／又は症状改善剤であることを特徴とする請求項1記載の薬理用組成物。

【請求項8】 酵母細胞壁画分を有効成分とするアレルギー性疾患が過敏症であることを特徴とする請求項7又は8記載の薬理用組成物。

【請求項9】 アレルギー性疾患がアトピー性皮膚炎であることを特徴とする請求項7又は8記載の薬理用組成物。

【請求項10】 アレルギー性疾患が遷延型過敏症であることを特徴とする請求項7又は8記載の薬理用組成物。

【請求項11】 酵母細胞壁画分として、酵母菌体又は酵母エキス抽出残さをアルコール処理及び／又はオゾン処理することなく、アルカリ処理後水洗浄することにより得られる酵母細胞壁画分を用いることを特徴とする請求項1～10のいずれか記載の薬理用組成物。

【請求項12】 酵母菌体又は酵母エキス抽出残さとして、高圧ホモジナイザー処理した酵母菌体又は酵母エキス抽出残さを用いることを特徴とする請求項11記載の薬理用組成物。

【請求項13】 酵母菌体又は酵母エキス抽出残さを、アルコール処理及び／又はオゾン処理することなく、アルカリ処理後水洗浄することにより得されることを特徴とする酵母細胞壁画分。

【請求項14】 酵母菌体又は酵母エキス抽出残さとして、高圧ホモジナイザー処理した酵母菌体又は酵母エキス抽出残さを用いることを特徴とする請求項13記載の酵母細胞壁画分。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、酵素処理した酵母から溶性蛋白質成分を除去した菌体残さ、好ましくはア

ルカリ処理後水洗浄することにより得られる菌体残さからなり、タンパク質と食鉄鐵源を豊富に含有する酵母細胞壁画分を有効成分とする薬理用組成物、より詳しく述べる。上記酵母細胞壁画分を有効成分とする潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患、便秘、アトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患、などの予防及び／又は症状改善剤あるいは予防及び／又は症状改善用の食品に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来、酵母又は酵母菌体構成成分を有効成分とする薬理用組成物に関する技術としては、酵母細胞壁を塗基性有機溶媒中でクロルアルカルホン酸または無水硫酸で脱酰化するか、または酵母細胞壁を冷却糊化した濃硫酸と混和して硫酸化し、次いでアルカリ塩とする、消化性潰瘍治療作用及び抗便秘作用を有する多糖類硫酸エチル混合物およびそのアルカリ金属塩類の製造法(特開昭49-48894号公報)や、酵母細胞壁を塗基性有機溶媒中でクロルアルカルホン酸または無水硫酸で脱酰化するか、または酵母細胞壁を冷却糊化した濃硫酸と混和して硫酸化し、次いでアルカリ塩とする多糖類硫酸エチル混合物およびそのアルカリ金属塩類の製造法(特開昭56-31955号公報)や、サッカロミセス菌に属する酵母菌体よりペプチドマンナンAを抽出し、該抽出物よりペプチドマンナンAを採取する新規生理活性物質ペプチドマンナンAの製造法(特開昭49-69808号公報)や、酵母細胞壁にペグリンを作用させて、アミノ酸やマンノースを含む抗潰瘍作用を有する複合タンパク質S-P-1の製法(特開昭62-39527号公報)や、酵母等を由来とするマンナンを有効成分とする抗アレルギー剤(特開昭63-1149427号公報)や、天然物であるが故に副作用を懸念する必要がありますない乾燥ビール酵母を有効成分とする抗潰瘍剤(特開平1-313434号公報)や、食物中の繊維質、糞便増量剤および短鎖脂肪酸を供給するために十分な量の酵母由來のβ-グルカンからなり、嗜乳動物における消化を改良し、血清コレステロールのレベルを減少し、そして体重低下を増強する、嗜乳動物に投与するための食物補助組成物(特表平4-505997号公報)や、菌体内成分を溶出分離して調製した酵母細胞壁内にマグネシウム塩を内包してなるマグネシウム補給用素材を含有する飲食品・医薬品(特開平9-107919号公報)や、酵母間連高分子からなる抗体産生細胞抑制剤及びこの抗体産生細胞抑制剤を含有する、自己免疫疾患用の食品や医薬品などの組成物(特開平9-188626号公報)や、ビール酵母のプロテアーゼ活性分解物と利水素とを含有するアトピー性皮膚炎等の予防・治療に適した皮膚状態改善組成物(特開平9-227390号公報)が知られている。

【0003】 また従来、酵母の自己消化液の無味無臭化に関する技術としては、ビール酵母を本乾燥蒸留及び有機溶媒によるビール酵母の風味改善法(特開昭63-

22177号公報】や、酵母エキス残さをアルカリ及び酸で処理した後に高濃度のオブン処理を行い、さらにエタノール処理をすることを特徴とする酵母エキス抽出残さすなわち酵母自己消化残さの脱色、脱臭法（特開平4-248068号公報）や、酵母又は酵母処理物を酸及び加熱処理することによって酵母特有の異味異臭を低減させる方法（特開平6-70751号公報）や、酵母自己消化不溶物をエタノールで懸濁させた後アルカリ下で機械処理することで、異味異臭の原因物質を溶出させ、さらに還元分離によって溶出物質を除去することで酵母自己消化不溶物特有的異味異臭を除去する酵母自己消化不溶物の無味無臭化方法（特開平9-103266号公報）が知られている。その他の酵母細胞体や酵母細胞壁の処理方法に関する技術としては、酵母細胞を高圧噴射衝撃式かモザイマーにより破砕し、熱水抽出し、後に微粒化できなかつた酵母細胞壁を還元分離する調理料の製造方法（特開平9-117263号公報）が知られている。

【0004】他方、激しい下痢、激しい粘血性下痢、腹痛などを主症状とし、大腸全般にびらん、潰瘍などの粘膜傷害をきたす、突然性炎症状性腸疾患を代表する潰瘍性大腸炎の予防又は症状改善剤に関する技術としては、大麦芽又は米の発芽種子から分離されたタンパク質を不溶性食糲繊維を含む物質と、水溶性食糲繊維を含有する穀類増殖作用、糞便抑制促進作用、鰐糞作用を有する組成物（特開平9-278664号公報）や、トレハロースを有効成分とする潰瘍性大腸炎の予防又は症状改善剤（特開平10-17478号公報）や、カテキン類を有効成分とする炎症性腸疾患の予防及び/又は治療剤やこれを有する収容組成物（特開平11-116475号公報）が知られている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】近年、腸内細菌の消化管内における発酵によって產生される短鎖脂肪酸が注目されている。食糲繊維が摂取されると、大腸で腸内細菌により活性化され発酵産物である短鎖脂肪酸へと変換される。この生成された短鎖脂肪酸は速やかに粘管から吸収され、大腸のエネルギー源となって大腸機能の正常化、活性化へ貢献するといわれている。短鎖脂肪酸の中でも特に酪酸は、大腸の上皮細胞にとって重要な物質であり、大腸上皮細胞の構造や機能を維持、増殖させる上で重要な役割を担っている。のことから、酪酸が大腸癌や慢性大腸炎やコロニン病などの炎症性腸疾患の予防や症状改善に重要であると考えられている。

【0006】かかる短鎖脂肪酸产生の促進薬として、腸内環境を改善するといわれるビフィズス菌や乳酸菌などの腸内細菌や、その成長促進因子であるオリゴ糖が挙げられ、これらは整腸作用に寄与する薬材として従前より利用されているが、ビフィズス菌や乳酸菌などの腸内細菌を摂取しても、大腸へ達する前に胃酸の影響により

そのほとんどが死滅し、短鎖脂肪酸の高産生には寄与しないという問題があり、また、オリゴ糖を摂取すると、腸内常在細菌に活性化されて短鎖脂肪酸を産生するものの、短鎖脂肪酸の高産生のためには高濃度オリゴ糖を多量摂取しなければならないという問題があった。さらに、腸内細菌がより作用しやすいように、質化される物質が腸内で遊離することも、短鎖脂肪酸を高産生させるもう1つの要素として指摘されている。

【0007】現在、上記潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患の他にも、アトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患、便秘など現代人が抱える特有の疾患に対する予防、治療、特に副作用が少なく簡便な健康食品摂取による予防、治療に 관심が高まっている。他方、酵母細胞の自己消化によって得られる自己消化残さは、自己消化による特有の異味異臭があり、これまで養魚等の飼料として利用されてきたものの、食品素材として利用する場合、摂取しづらいように特有の異味異臭を除去する必要があった。本発明の課題は、これらのニーズに応えるもので、潰瘍性大腸炎次の炎症性腸疾患、便秘、アトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患などの予防や症状改善効果のある、副作用が少なく安全な、水への分散性が高く、より摂取しやすい素材としての薬理用組成物を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、酵母エキスの抽出残さである酵母細胞壁画分についての研究過程において、酵母細胞壁画分が水不溶性食糲繊維を含有するにも関わらず、水への分散性、難溶性に優れること、また摂取後の大腸における腸内細菌による活性化が高く、他の食糲繊維素材に比べてより多くの短鎖脂肪酸を発生させる作用を持つことを偶然見出し、酵母細胞壁画分をそのまま摂取しても下痢抑制効果のあることを確認した。そこで、酵母細胞壁画分の薬理作用について種々検討を重ねたところ、酵母細胞壁画分が潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患、便秘、アトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患などの予防や症状改善効果を有することを見い出し本発明を完成するに至った。また、酵母細胞壁画分についても既往研究を重ねた結果、アルカリ処理後水洗浄するという簡単な操作により得られる酵母細胞壁画分が、より優れた潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患、便秘、アトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患などの予防や症状改善効果を有するばかりでなく、自己消化による特有の異味異臭のない、摂取に適した酵母細胞壁画分となることを見い出し、本発明を完成するに至った。

【0009】すなはち本発明は、酵母細胞壁画分を有効成分とすることを特徴とする薬理用組成物（請求項1）や、酵母細胞壁画分を有効成分とする次炎症性腸疾患の予防及び/又は症状改善剤であることを特徴とする請求項1記載の薬理用組成物（請求項2）や、酵母細胞壁画分を有効成分とする炎症性腸疾患の予防及び/又は症状改善

薬用の食品であることを特徴とする請求項1記載の薬理用組成物（請求項3）や、炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎であることを特徴とする請求項2又は3記載の薬理用組成物（請求項4）や、酵母細胞壁画分を有効成分とする便通の予防及び／又は症状改善効果であることを特徴とする請求項4記載の薬理用組成物（請求項5）や、酵母細胞壁画分を有効成分とする便通の予防及び／又は症状改善効果の食品であることを特徴とする請求項1記載の薬理用組成物（請求項6）や、酵母細胞壁画分を有効成分とするアレルギー性疾患の予防及び／又は症状改善効果であることを特徴とする請求項1記載の薬理用組成物（請求項7）や、酵母細胞壁画分を有効成分とするアレルギー性疾患の予防及び／又は症状改善効果の食品であることを特徴とする請求項7記載の薬理用組成物（請求項8）や、アレルギー性疾患がアトピー性皮膚炎であることを特徴とする請求項7又は8記載の薬理用組成物（請求項9）や、アレルギー性疾患が過敏症であることを特徴とする請求項7又は8記載の薬理用組成物（請求項10）や、酵母細胞壁画分として酵母菌体又は酵母エキス抽出残さを、アルコール処理及び／又はオゾン処理することなく、アルカリ処理後水洗浄することにより得られる酵母細胞壁画分を用いることを特徴とする請求項1～10のいずれか記載の薬理用組成物（請求項11）や、酵母菌体又は酵母エキス抽出残さとして、高压ホモジナイザー処理した酵母菌体又は酵母エキス抽出残さを用いることを特徴とする請求項11記載の薬理用組成物（請求項12）に関する。

【0010】また本発明は、酵母菌体又は酵母エキス抽出残さを、アルコール処理及び／又はオゾン処理することなく、アルカリ処理後水洗浄することにより得られることを特徴とする酵母細胞壁画分（請求項13）や、酵母菌体又は酵母エキス抽出残さとして、高压ホモジナイザー処理した酵母菌体又は酵母エキス抽出残さを用いることを特徴とする請求項13記載の酵母細胞壁画分（請求項14）に関する。

【0011】

【発明の実施の形態】本発明において酵母細胞壁画分とは、酵母菌体から例えば蛋白質、アミノ酸、核酸などの水又は極性溶剤に可溶性の菌体成分を除去したものをいい、酵母菌体からこれら可溶性菌体成分を除去することにより得られる酵母細胞壁画分は、通常酵素処理により酵母菌体を溶解して可溶性菌体成分を菌体外に分離・除去することにより製造することができ、かかる酵素処理方法としては、酵母菌体の酵素を使用するいわゆる自己消化法や、外部からプロテアーゼ、スクレアーゼ、グルカナーゼ、エステラーゼなどの酵素を添加する酵素添加法や、それらを併用する方法などを併用することができ、かかる酵素処理酵母菌体から、可溶性菌体成分を除去分離などの除去を施すことによって酵母細胞壁画分を得ることができる。上記例示の酵素処理方法は、い

ずれも酵母菌体内成分を酵母エキスとして製造する際に用いる方法であることからして、製造コストの点を考慮すると、酵母細胞壁画分として、酵母エキス製造における副生成物である酵母エキス抽出残さを用いることが有利である。かかる酵母細胞壁画分として、市販されているビール酵母細胞壁（由近畿萬株式会社製「イムセルB F」）を用いることができる。

【0012】また、酵母細胞壁画分として、酵母菌体又は酵母エキス抽出残さを、アルコール処理及び／又はオゾン処理することなく、アルカリ処理後水洗浄することにより得られる酵母細胞壁画分を用いることが、より優れた潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患、便秘、アトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患などの予防や症状改善効果を发挥するばかりでなく、自己消化による特有の異味異臭がなく、撰散に適している点で好ましく、かかるアルカリ処理後水洗浄工程としては、酵母エキス抽出工程においてスラリー状の酵母菌体をアルカリ処理後水洗浄し、酵母菌体から得られた酵母エキス抽出残さをさらにアルカリ処理し、その後水洗浄処理することが好ましいが、酵母菌体あるいは酵母エキス抽出残さのいずれか一方に対してアルカリ処理後水洗浄を行ってよい。上記スラリー状の酵母菌体のアルカリ処理としては、例えば、圆形分濃度を5～20重量%、好ましくは8～12重量%、より好ましくは約10重量%に調整した酵母菌体スラリーに、そのpHが8～12、好ましくは9～10となるように水酸化ナトリウムを添加し、0～20℃、好ましくは0～10℃での搅拌処理を擧げることができる。また、かかるアルカリ処理後の水洗浄としては、通常の水洗浄方法を用いることができ、アルカリ処理後の菌体を遠心分離機等で脱水した後に行うことが洗浄率の点からして好ましく、かかる洗浄工程は複数回行うこともできる。また、上記酵母エキス抽出残さのアルカリ処理としては、例えば、圆形分濃度を6～20重量%、好ましくは8～12重量%、より好ましくは約10重量%に調整した酵母エキス抽出残さスラリーに、そのpHが8～12、好ましくは9～10となるように水酸化ナトリウムを添加し、0～70℃、好ましくは0～50℃、より好ましくは10～30℃での搅拌処理を擧げることができ、また、かかるアルカリ処理後の水洗浄としては、通常の水洗浄方法を用いることができ、アルカリ処理後の酵母エキス抽出残さを遠心分離機等で脱水した後に行うことが洗浄率の点からして好ましく、かかる洗浄工程は複数回行うことともできる。エタノール処理、オゾン処理、酸処理を行うことなく、こののようなアルカリ処理後水洗浄処理により、異味異臭原因物質が簡便かつ低コストで除去することができ、單独で撰散する場合はもちろん、他の食品素材と混合使用する場合であっても、かかる食品素材の風味を損なうことのない無味異臭の酵母細胞壁画分を得ることができる。

【0013】また、酵素処理を速やかに行うなどの目的

で、酵素処理前や上記アルカリ処理前の酵母細胞に、高压ホモジナイザーなどにより細胞壁の物理的破壊を伴う前処理を行うこともできる。この高压ホモジナイザーを用いる前処理は、例えば $100\sim1000\text{kg}/\text{cm}^2$ の圧力下で処理しながら行なうことが望ましい。

【0014】本発明に用いられる酵母細胞壁画分の原料となる酵母としては、分離学上酵母に属し、可食性の酵母であれば特に制限ではなく、ビール醸造工程の副生成物であるビール酵母等の、パン酵母、アルコール酵母、清酒用酵母などを用いることができる。このような酵母としては、サッカロマイゼ・セレビシ、サッカロマイセス・ルーカシ、サッカロマイゼス・ユーティリスなどを具体的に挙げることができる。

【0015】本発明において酵母細胞壁画分を有効成分とする薬理作用組成物とは、酵母細胞壁画分を单量又は酵母細胞壁画分と他の成分若しくは素材との混合物からなり、酵母細胞壁画分の有する薬理作用の対象となる疾患に対する予防及び／又は疾状改善剤、並びに予防及び／又は疾状改善用の食品をいう。

【0016】本発明において炎症性腸疾患とは、その多くが慢性に罹りし難治性的様々な病因によって生じる大腸や小腸の炎症性疾患をいい、かかる炎症性腸疾患としては、主として大腸粘膜を侵し、びまん性にひらんや潰瘍を形成する原因不明の非特異性炎症である潰瘍性大腸炎や、口腔内や肛門を含む消化管のいかなる部位にも発生する原因不明で纖維性潰瘍を伴う非特異性の肉芽腫性の病変であるクローン病や、乾燥歎声を伴う肉芽腫が特徴とされる腸結核や、腸管の血液の減少、逆流による急性出血性大腸炎である虚血性大腸炎等を例示することができる。

【0017】本発明においてアレルギー性疾患とは、アレルギーにより発症する疾患をいい、かかるアレルギー性疾患としては、I型（即時型）アレルギーにより発症する疾患や、IV型（遅延型）アレルギーにより発症する疾患等がある。I型アレルギー疾患は、アレルゲンに反応してB細胞からIgE抗体が産生されたときに生じ、IgE抗体が肥満細胞から遊離したヒスタミン等により引き起こされる急性炎症反応を伴い、例えばアトピー性皮膚炎やアトピー型の気管支喘息等のアトピー性疾患の他、花粉症、鼻アレルギー、アナフィラキシーショック等の疾患を例示することができる。また、IV型（遅延型）アレルギー疾患は、アレルゲンで感作されたT細胞が再び同一のアレルゲンに接触したときに放出されるリンゴカインにより引き起こされ、例えば接触性皮膚炎、臓器移植拒絶反応、各種自己免疫疾患を例示することができる。

【0018】本発明の酵母細胞壁画分は潰瘍性大腸炎を代表とする炎症性腸疾患、便秘、アトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患の予防、疾状改善素材として、ヨーグルト、ドリンクヨーグルト、ショース、牛乳、豆乳、酒

類、コーヒー、紅茶、煎茶、ウーロン茶、スポーツ飲料等の各種飲料や、プリン、クッキー、パン、ケーキ、ゼリー、煎餅などの焼き菓子、羊羹などの和菓子、冷菓、チューインガム等のパン、菓子類や、うどん、そば等の麺類や、かしまぼこ、ハム、魚肉ソーセージ等の魚肉練り製品や、みそ、しょう油、ドレッシング、マヨネーズ、甘味料等の調味類や、豆腐、こんにゃく、その他佃煮、餃子、コロッケ、サラダ等の各種惣菜へ配合して食品として使用することで、より本発明の効果を発揮でき、特に、食事制限の多い炎症性腸疾患等の患者のQOL（quality of life）の改善に貢献することができる。

【0019】

【実施例】以下、本発明を実施例により詳細に説明するが、本発明の技術的範囲は以下の実施例によって限定されるものではない。なお、特にことわらない限り、実施例中に示された酵母細胞壁画分は全て実状態での重量（ドライウェイト）である。

【0020】調製例1

ビール醸造工程より副生成物として得られる、発酵後ビール酵母スラリーの重量を精確に量った後、固形分が10重量%になるように加水した。この懸濁物を50°C、1.7時間の反応条件で自己消化させた後、遠心分離して、可溶性菌体成分を除去した自己消化液を酵母細胞壁画分とした。この酵母細胞壁画分のタンパク質含量は9.4、2%、食物繊維含量（サウスゲート法）は3.5、3%であった。

【0021】調製例2

ビール醸造工程より副生成物として得られる、発酵後ビール酵母スラリーの重量を精確に量った後、固形分が10重量%になるように加水した。水酸化ナトリウムをpH9となるまで添加し、10°Cで攪拌処理を行った後、遠心分離を行い、沈殿画分に加水した懸濁物を50°C、1.7時間の反応条件で自己消化させた後、遠心分離して、可溶性菌体成分を除去した自己消化液を酵母細胞壁画分とした。この酵母細胞壁画分のタンパク質含量は3.1、7%、食物繊維含量（サウスゲート法）は3.9、2%であった。

【0022】調製例3

ビール醸造工程より副生成物として得られる、発酵後ビール酵母スラリーの重量を精確に量った後、固形分が10重量%になるように加水した。水酸化ナトリウムをpH9となるまで添加し、10°Cで攪拌処理を行った後、遠心分離を行い、沈殿画分に加水して洗浄後、再度遠心分離を行った。固形分が10重量%になるように加水後、この懸濁物を50°C、1.7時間の反応条件で自己消化させた後、遠心分離して、可溶性菌体成分を除去した自己消化液を酵母細胞壁画分とした。この酵母細胞壁画分のタンパク質含量は2.7、8%、食物繊維含量（サウスゲート法）は4.4、3%であった。

【0023】調製例4

ビール醸造工程より副生成物として得られる、発酵後ビール酵母スラリーの重量を精確に量った後、固形分が10重量%になるように加水した。水酸化ナトリウムをpH10となるまで添加し、10°Cで攪拌処理を行った後、遠心分離を行い、沈殿画分に加水して洗浄後、再度遠心分離を行った。固形分が10重量%になるように加水した懸濁物を50°C、1.7時間の反応条件で自己消化させた後、遠心分離して、可溶性菌体成分を除去した自己消化液を酵母細胞壁画分とした。この画分の固形分が10重量%になるように加水して洗浄後に遠心分離を行なう操作を2度繰り返し、ここで得られた沈殿画分を酵母細胞壁画分とした。この酵母細胞壁画分のタンパク質質量は22.1、3%、食物纖維質量（サウスゲート法）は5.7、6%であった。

タンパク質	粗纖維	粗脂肪	水分	可溶性無氮素物
(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
27.7	3.8	21.1	3.9	43.5
食筋繊維 (AOAC法)	食物纖維 (サウスゲート法)			
58.0	59.4			

単位：重量%

【0026】調製例6

ビール醸造工程より副生成物として得られる、発酵後ビール酵母スラリーの重量を精確に量った後、固形分が10重量%になるように加水した。水酸化ナトリウムをpH10となるまで添加し、10°Cで攪拌処理を行った後、遠心分離を行った。固形分が10重量%になるように加水した懸濁物を50°C、1.7時間の反応条件で自己消化させた後、遠心分離を行なう可溶性菌体成分を除去した。得られた自己消化・酵素反応液に固形分が10重量%になるように加水した後、水酸化ナトリウムをpH10となるまで添加し、20°Cで攪拌処理を行った後、遠心分離を行い、沈殿画分に加水して洗浄後、再度遠心分離を行った。得られた沈殿画分を酵母細胞壁画分とした。

【0027】試験例1

調製例5で得られた酵母細胞壁画分の水中での膨潤能と、他の代表的な食物纖維素材の膨潤能との比較を行なうため、消化管内を人工的に再現した環境下における水中沈定体積を測定した。サンプルとして酵母細胞壁画分の他、セルロース、小麦ふすま、コーンファイバー、ビートファイバー、発芽大麦粉を用い、これら各1gをそれぞれ100mlメジャーピンにより、1/15Mリン酸緩衝液 (Na_2HPO_4 を4.7g、 KH_2PO_4 を4.5gとり、蒸留水を加え1Lに定容、pH6.8) を50ml加えて攪拌した。超音波処理及び脱気処理を1分間行い、さらに超音波処理を3分間継続して行った後、100mlメッシュランダーに移し、上記緩衝液を加えて100mlに定容した。1.5分間静置後、各サンプルの沈

【0024】調製例5

ビール醸造工程より副生成物として得られる、発酵後ビール酵母スラリーの重量を精確に量った後、固形分が10重量%になるように加水した。水酸化ナトリウムをpH10となるまで添加し、10°Cで攪拌処理を行った後、遠心分離を行った。固形分が10重量%になるように加水した懸濁物を50°C、1.7時間の反応条件で自己消化させた後、さらにプロテアーゼを添加し50°Cで1.8時間酵素反応を行なった後、遠心分離を行なう可溶性菌体成分を除去した。得られた自己消化・酵素反応液に固形分が10重量%になるように加水した後、酵母細胞壁画分とした。この酵母細胞壁画分の成分分析結果を表1に示す。

【0025】

【表1】

定性（mL/g）の測定を行なった。結果を表2に示す。表2からもわかるように、酵母細胞壁画分は他の代表的な食物纖維素材に比べて、水中での高い膨潤能を有することが判明した。

【0028】

【表2】

物質サンプル	水中沈定体積 (mL/g)
セルロース	6
小麦ふすま	4
コーンファイバー	6
ビートファイバー	1.3
発芽大麦	1.7
酵母細胞壁画分	5.0

【0029】試験例2

ラット大腸炎モデルを用いて酵母細胞壁画分の大腸炎炎症抑制作用についての実験を行なった。供試動物として、SD系雄ラット（3週齢、500g前後）を1週間開胸飼料（CE-2、日本クレア製）で予備飼育し、実験環境への馴化を行なった後、これらラットを各群10匹ずつに区分して使用した。供試飼料（被検サンプル）としては、表3に組成が示されている調製例4により調製された酵母細胞壁画分と細胞壁画分に含まれる食物纖維量として等量であるセルロースを含む対照群を用い、また、潰瘍性大腸炎は、岩永らの方法（Journal of Gastroenterology 29, 430-438 1994）を一部改良し、ダギストラン硫酸ナトリウムを飼料へ3%添加する方法により実験的に発症させた。供試飼料は自由摂取にてラットに与え、5日間飼育した。

【0030】

【表3】

<飼料組成>

	対照群	酵母細胞壁面分群
カゼイン	14.6	11.6
AIN93ミネラル混合	3.5	3.5
AIN93ビタミン混合	1	1
澱粉	67	65.5
コーン油	5	5
セルロース	5.7	—
調製例2の酵母細胞壁面分	—	10
デキストララン硫酸ナトリウム	3	3
堆化コリン	0.2	0.2
TOTAL	100	100

【0031】供試飼料の投与5日後、糞便及び肛門の様子を観察し、下痢、下血の有無で評価した。結果を表4に示す。表4における「下痢・下血ラット数」は、下痢もしくは下血を発症したラット数を、「下血ラット数」は「下痢・下血ラット数」の内、下血症状のみを呈したラット数を示す。また、観察後解剖を行い、盲腸及び盲腸内容物の採取を行い、血清中の炎症マーカーである α -1-AGP (Acid Glyc Protein) の測定 (測定値が高いほど炎症が激しい) 及び盲腸内細胞壁面分離産生量の測定を行った。

定を行った。これらの結果をそれぞれ図1及び図2に示す。以上の結果より、酵母細胞壁面分を摂取すると、下痢・下血の改善効果及び腸粘膜の炎症抑制効果が確認された。また、潰瘍性大腸炎発発剤と同時に摂取しても、酵母細胞壁面分は潰瘍性大腸炎に有効な予防・症状改善効果を示すことが判明した。

【0032】

【表4】

飼料ワザ	下痢・下血ラット数	下血ラット数	軟便ラット数
対照	8/10	6/10	2/10
酵母細胞壁面分	8/10	0/10	3/10

【0033】試験例3

次に、供試飼料（供試サンプル）として、セルロースを含む対照群、調製例5により調製された酵母細胞壁面分離、グルコマンナン群、ガラクトマンナン群、 β -1, 3-グルカン群、及び乾燥酵母群を用いる以外は、試験例2と同様に実験を行った。グルコマンナン（和光純素工業社製）、ガラクトマンナン（三島社製）、 β -1, 3-グルカン（和光純素工業社製）、及び乾燥酵母（キリンビール社製）は、それぞれ酵母細胞壁面分の食物繊維含量として等量を用いた。供試飼料の投与5日後、糞便及び肛門の様子を観察し、下痢、下血の有無で評価した。結果を表5に示す。表5における「下痢・下血ラッ

ト数」は、下痢もしくは下血を発症したラット数を、「下血ラット数」は「下痢・下血ラット数」の内、下血症状のみを呈したラット数を示す。また、観察後解剖を行い、盲腸内容物の採取を行い、盲腸内の酸酵液産生量の測定を行った。結果を図3に示す。図3によると、乾燥酵母群は酵母細胞壁面分に近い盲腸内の酸酵液産生量を示しているが、表5からして、「下痢・下血ラット数」及び「下血ラット数」において、酵母細胞壁面分群は乾燥酵母群に比して優れた下痢・下血の改善効果を示すことがわかる。

【0034】

【表5】

飼料ワザ	下痢・下血ラット数	下血ラット数	軟便ラット数
対照	9/10	7/10	1/10
酵母細胞壁面分	3/10	0/10	2/10
グルコマ	10/10	6/10	0/10
ガラクマ	10/10	5/10	0/10
β -1,3-グル	9/10	6/10	1/10
乾燥酵母	9/10	4/10	1/10

【0035】試験例4

次に酵母細胞壁面分のアトピー性皮膚炎効果についての実験を行った。供試動物として、NC/Ngaマウス（5、5週齢）を2週間飼育後（C.E.-2、日本クリア製）で予備飼育し、実験環境への馴化を行った後、これらマウスを各群7匹ずつに区分して使用した。NC/Ngaマウスは通常の条件下で飼育したとき、成長とともにアトピー性皮膚炎に類似した症状を示し、血中IgE濃度が上昇するため、アトピー性皮膚炎のモデルとして使用されている（Molecular Medicine, Vol.34, No.1

2, 1997, 1554-1557）。また、供試飼料としては、表6にその組成が示されている。調製例4で得られた酵母細胞壁面分群、アトピー性皮膚炎に対する治療効果が報告（「食品工業」1999-2.28., p29-35）されているオリゴ糖であるラフィノース群、これらを含まない对照群を行い、供試マウスへの供試飼料の投与は実験終了まで構成了。供試飼料の投与開始1週間後にハブデン感作を行い、その後1週間に亘る毎にハブデンチャレンジを行い、投与開始8週間後に最終のハブデンチャレンジを行い、

ジ(第8回)を行った。ハブテン感作は、ビクリクロライド7重量%エタノール溶液 $1.0\mu\text{l}$ を腹腔に塗布することによって、また、ハブテンチャレンジはビクリクロライド1重量%オリーブオイル溶液 $1.0\mu\text{l}$ ずつ

を両耳介部表面に塗布することによって行った。

【0036】

【表6】

(飼料組成)	对照群	ラフィノース群	酵母細胞壁面群
カゼイン	20	20	17
DL-メチオニン	0.3	0.3	0.3
コーンスターーチ	54	54	53
ショーキロース	10	10	10
セルロースパウダー	6	—	—
コーン油	5	5	5
AIN93 ミネラル混合	3.5	3.5	3.5
AIN93 ビタミン混合	1	1	1
蜜酒酸コリン	0.2	0.2	0.2
ラフィノース	—	5	—
酵母細胞壁分	—	—	10
TOTAL	100	100	100

【0037】上記抗アトピー性皮膚炎試験において、臨床スコア及び血中総IgE濃度を経時的に測定した。臨床スコアの観察は、ハブテン感作時、各ハブテンチャレンジ時(計8回)及び最終ハブテンチャレンジから1週間後の合計10回行った。臨床スコアは、頸部の脱毛、頭皮部の出血/びらん、耳介部の出血/(びらん、耳介部の肥大/浮腫、紫斑、耳介部の変形/潰瘍の5段階の各評価項目につき、軽度、中度、重度の3段階評価により総合的に評価した。結果を図4に示す。また、炎症の発生とその発生量が高い相関を示す血中総IgE濃度

の測定は、ハブテン感作の翌日及び各ハブテンチャレンジの2日後(計8回)の合計9回眼瞼から採血し、IgE測定キット(ヤマサ益油株式会社製「ヤマサEIA」)を用いて行った。結果を図5に示す($p < 0.01$)。

5) そしてまた、供試飼料の投与開始前及び投与終了後の供母マウスの体重及び1日当たりの飼料摂取量を表7に示す($p < 0.05$)。

【0038】

【表7】

(抗アトピー性皮膚炎実験結果)	对照群		ラフィノース群		酵母細胞壁面群	
	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE
摂取量(g/day)	4.26b	0.06	4.05ab	0.13	3.98a	0.07
初体重(g)	23.8	0.7	23.9	0.6	23.6	0.8
終体重(g)	27.2	1.0	25.9	1.3	26.2	0.8

【0039】図4及び図5から、酵母細胞壁面群は、臨床スコア及び血中総IgE濃度において、ラフィノース群と経時的によく似た挙動を示し、対照群に比して、有意に優れた抗アトピー性皮膚炎作用を有することがわかる。

【0040】試験例5

試験例4と同じ供試マウスへと供試飼料を用い、遅延型過敏症抑制効果についての実験を行った。N.C./N.g.aマウスは、前述したように、アトピー性皮膚炎のモデルとして知られているが、遅延型過敏症モデルとしても使用しうるものである。供試マウスへの供試飼料の投与は実験は今まで継続した。飼料の投与開始1週間後にハブテン感作を行い、その1週間後にチャレンジ前の耳介肥厚測定をした後ハブテンチャレンジを行い、その後24時間後に再度耳介肥厚測定を行った。ハブテン感作は、ビクリクロライド7重量%エタノール溶液 $1.0\mu\text{l}$ を腹腔に塗布することによって、また、ハブテンチャレンジはビクリクロライド1重量%オリーブオイル溶液 $1.0\mu\text{l}$ ずつを両耳介部表面に塗布することによって行つ

た。

【0041】上記実験結果から浮腫率と腫脹を求めるこにより抗炎症効果を判定した。浮腫率は、ハブテン塗布した耳介部のみの厚み変化の割合を表し、浮腫率(%) = (チャレンジ後の耳介部の厚み - チャレンジ前の耳介部の厚み) / チャレンジ前の耳介部の厚み × 100%、で求められる値であり、また、腫脹は、ハブテン塗布しない耳介部の厚み変化をも考慮した耳介部の厚み変化を表し、腫脹(mm) = (チャレンジ後のハブテン塗布耳介部の厚み - チャレンジ前のハブテン塗布耳介部の厚み) - (チャレンジ後の対照耳介部の厚み - チャレンジ前の対照耳介部の厚み)、で求められる値であり、共に炎症抑制効果を判定するときに通常用いられる指標である。結果を図6及び図7に示す($p < 0.05$)。また、表8に、供試飼料の投与開始前及び投与終了後の供母マウスの体重及び1日当たりの飼料摂取量を示す($p < 0.05$)。

【0042】

【表8】

抗過敏症過敏症実験結果

対照群		ラフィノース群		酵母細胞壁画分群		
Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE	
摂取量(g/day)	4.1	0.1	4.2	0.1	3.8	0.1
初体重(g)	23.8	0.7	23.9	0.6	23.6	0.8
終体重(g)	24.3	0.6	24.2	0.6	23.5	1.1

【0043】これらの結果から、酵母細胞壁画分群は、ラフィノース群や対照群に比して、有意に優れた抗炎症作用を有することがわかる。かかる結果から、酵母細胞壁画分が、接触性皮膚炎、結核、臓器移植拒絶反応、各種自己免疫疾患等の遷延型過敏症に有効であることがわかった。

【0044】試験例6

試験例4で得られた酵母細胞壁画分を用いて便通の予防効果についての実験を行った。供試動物として、SD系雌ラット(3週齢、5.0g前後)を1週間調節飼料(C-E-2、日本クレア製)で予備飼育し、実験環境への馴化を行った後、これらラットを各群10匹ずつに区分けて使用した。供試飼料(波状サンブル)としては、表9に組成が示されている酵母細胞壁画分と対照群を用い、自由摂取にてラットに与えた。また、便通は塩酸ロペラミドを飼料へ混ぜることにより実験的に発症させた。供試飼料を11日間投与した後、表9に示す供試飼料に塩酸ロペラミドを0.1重量%混合した飼料を3日間投与した。

【0045】

【表9】

(飼料組成)

	対照群	酵母細胞壁画分群
カゼイン	14.6	13.5
AIN93ビタミン混合	1.0	1.0
AIN93ミネラル混合	3.5	3.5
塩化コリン	0.2	0.2
セルロース	2.9	—
酵母細胞壁画分	—	5.0
塩酸ロペラミド	0.01	0.01
コーンオイル	5.0	5.0
コーンスターク	72.79	71.79
TOTAL	100	100

【0046】塩酸ロペラミド混合飼料を投与した3日間の糞便を探取し、また、解剖により鮮新な糞便及び盲腸内容物を採取し、糞便飼料、糞便重量、糞便水分含量、及び盲腸内粗鎖脂肪酸(SCFA)産生量の測定を行った。これらの結果を図8～11に示す。図8～11からもわかるように、酵母細胞壁画分を摂取していると、糞便飼料(図8)、糞便重量(図9)及び糞便水分含量

(図10)のいずれにおいても、対照群に比して大きな値を示し、便通予防・改善効果があることを示している。また、盲腸内粗鎖脂肪酸産生量の測定値(図11)においても、酵母細胞壁画分群の方が高い値を示すことが判明した。

【0047】

【発明の効果】本発明によると、潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患、便通、アトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患などの予防や症状改善効果のある、副作用が少なく安全な、水への分散性が高く、より摂取しやすい素材としての薬理用組成物を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】大腸炎モデルラットにおける糞便中の便通マーク-a-1-AGPの測定結果を示す図である。

【図2】大腸炎モデルラットにおける盲腸内の粗鎖脂肪酸産生量の測定結果を示す図である。

【図3】大腸炎モデルラットにおける盲腸内の粗鎖脂肪酸の測定結果を示す図である。

【図4】抗アトピー性皮膚炎試験におけるハプテンチャレンジ後の臨床スコアの経時変化を示す図である。

【図5】抗アトピー性皮膚炎試験におけるハプテンチャレンジ後の血中IgE濃度の経時変化を示す図である。

【図6】皮膚の炎症試験におけるハプテンチャレンジによる耳介部の厚み変化の割合を表す浮腫率の測定結果を示す図である。

【図7】皮膚の炎症試験におけるハプテンチャレンジによる耳介部の厚み変化を表す顕微の測定結果を示す図である。

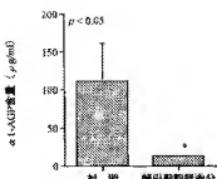
【図8】便通モデルラットにおける3日間の糞便個数の測定結果を示す図である。

【図9】便通モデルラットにおける3日間の糞便重量の測定結果を示す図である。

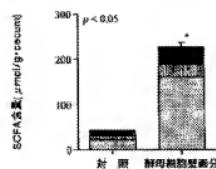
【図10】便通モデルラットにおける解剖後の鮮新な糞便についての糞便水分含量の測定結果を示す図である。

【図11】便通モデルラットにおける盲腸内の粗鎖脂肪酸産生量の測定結果を示す図である。

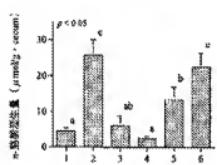
【図 1】



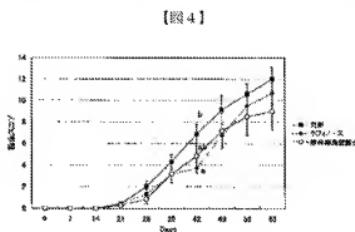
【図 2】



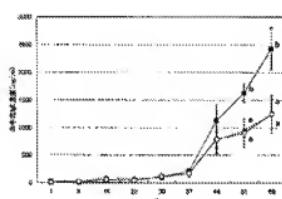
【図 3】



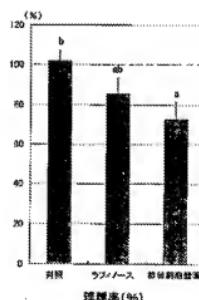
【図 3】



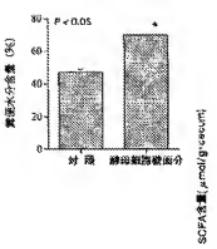
【図 4】



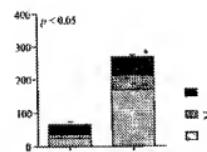
【図 5】



【図 6】

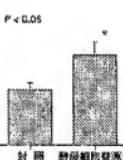


【図 7】

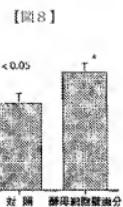


浮腫率(%)

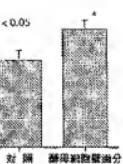
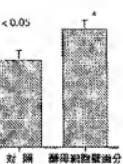
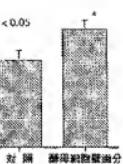
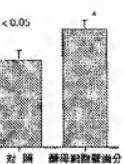
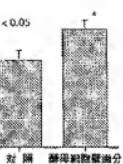
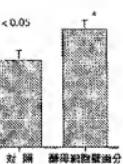
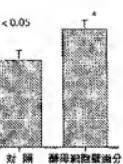
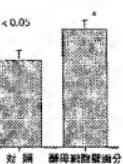
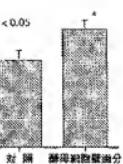
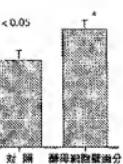
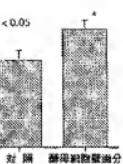
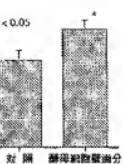
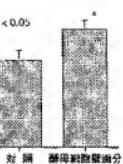
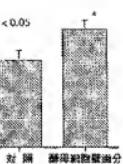
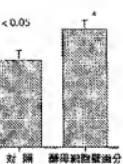
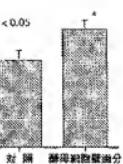
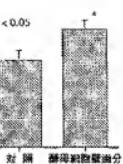
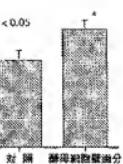
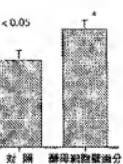
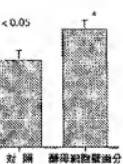
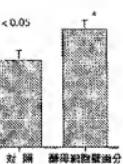
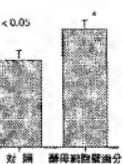
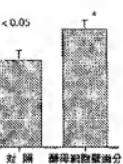
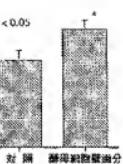
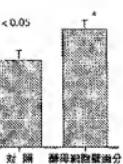
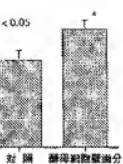
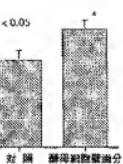
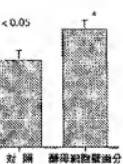
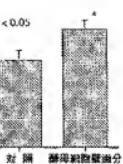
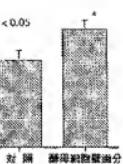
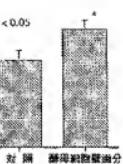
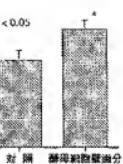
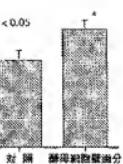
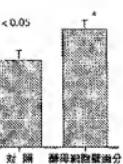
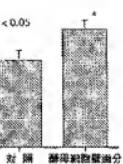
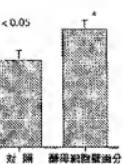
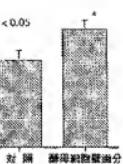
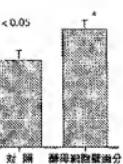
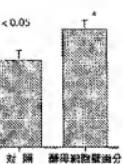
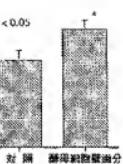
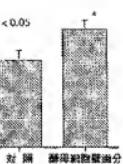
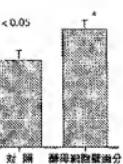
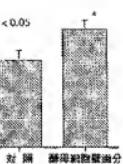
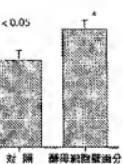
■ n-酪酸
■ プロピオン酸
□ 酢酸



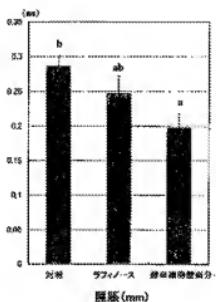
【図 8】



【図 9】



【図7】



プロントベーリングの焼き

(72)発明者 岩林 英行
群馬県高崎市宮原町3番地 鳥飼麦酒株式
会社応用開発センター内

Fターム(参考) A0918 L005 M091 M007 M011 M014
M001 M002 M011 M012
4C087 AA01 AA02 AA10 BC11 BC12
CA09 MA01 MA52 NA14 ZA66
ZA72 ZA89 ZB11 ZB12